

Rec'd PCT/PTO 21 DEC 2004

107518968

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Januar 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/003549 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 33/50**
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/006613**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
24. Juni 2003 (24.06.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 29 314.7 29. Juni 2002 (29.06.2002) DE
- (71) Anmelder (*nur für DE*): **ROCHE DIAGNOSTICS GMBH** [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (DE).
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US*): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **FREY, Guenter** [DE/DE]; Pfalzgrafenstrasse 7, 67158 Ellerstadt (DE). **HORN, Carina** [DE/DE]; Alte Bergstrasse 91, 64665 Alsbach-Haehnlein (DE). **GAA, Otto** [DE/DE]; St. Georgenstrasse 16, 67551 Worms (DE). **KINTZIG, Hans** [DE/DE]; In der Muld 4, 67311 Tiefenthal (DE). **MURAWSKI, Hans-Ruediger** [DE/DE]; Carl-Lepper-Strasse 10, 68623 Lampertheim (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

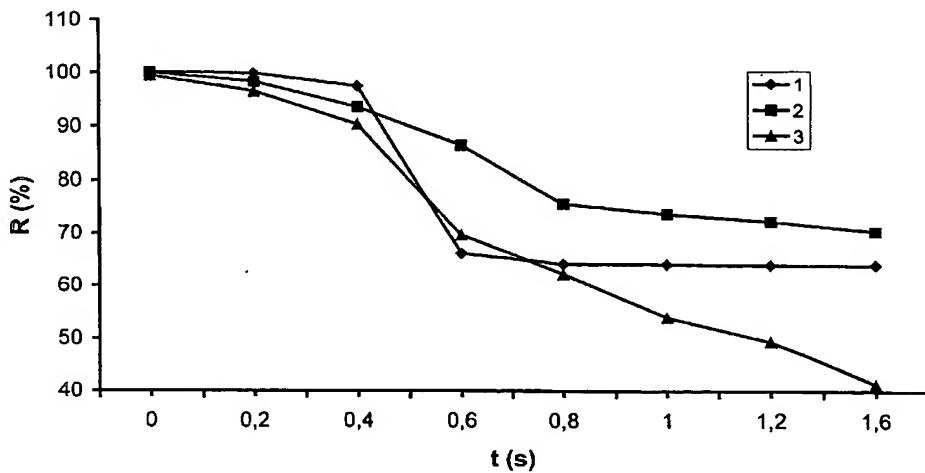
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: AUTOMATIC DIFFERENTIATION OF A SAMPLE SOLUTION AND A CONTROL SOLUTION

(54) Bezeichnung: AUTOMATISCHE UNTERScheidung VON PROBEN- UND KONTROLLFLÜSSIGKEIT



WO 2004/003549 A2



(57) Abstract: The invention relates to a method for automatically differentiating between a sample solution and a control solution, in particular within the context of analytical measuring systems. According to the invention, the differentiation takes place using the existence of a specific characteristic of the control solution and/or at least two criteria. In addition, The invention also relates to corresponding control solutions that are suitable for the novel method.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur automatischen Unterscheidung zwischen einer Probenflüssigkeit und einer Kontrollflüssigkeit, insbesondere im Zusammenhang mit analytischen Messsystemen, wobei zur Unterscheidung das Vorhandensein einer speziellen Eigenschaft der Kontrollflüssigkeit und/oder zumindest zwei Kriterien herangezogen werden. Weiterhin betrifft die Erfindung entsprechende, für das neue Verfahren geeignete Kontrollflüssigkeiten.



GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,*

KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

- *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Automatische Unterscheidung von Proben- und Kontrollflüssigkeit

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur automatischen Unterscheidung zwischen einer Probenflüssigkeit und einer Kontrollflüssigkeit, insbesondere im Zusammenhang mit analytischen Messsystemen. Weiterhin betrifft die Erfindung entsprechende, für das neue Verfahren geeignete Kontrollflüssigkeiten.

Die Kontrolle von Körperfunktionen anhand der Bestimmung des Gehalts von einzelnen, meist niedermolekularen Metaboliten des Stoffwechsels in Körperflüssigkeiten ist ein unverzichtbares Instrument der modernen Medizin geworden. Prominente Beispiele sind die Blutzuckerselbstkontrolle bei Diabetikern und in neuerer Zeit verstärkt die Messung des Blutcholesteringehalts und der Lactatkonzentration im Blut, wobei letztere insbesondere in der Sportmedizin zur Überprüfung der individuellen Fitness Beachtung findet.

Für die zuverlässige, schnelle und unkomplizierte Analyse von Körperflüssigkeiten, insbesondere von Blut und Urin, haben sich eine Vielzahl von Teststreifen etabliert. Einfache Teststreifen erlauben die visuelle Konzentrationsbestimmung des interessierenden Analyten, beispielsweise durch Farbveränderungen einer Reagensschicht auf dem Teststreifen und Vergleich mit einer Farbskala, mit der wiederum Analytkonzentrationen korrelieren. Komfortabler sind Messsysteme, die sowohl Teststreifen als auch Messgeräte enthalten. Diese Systeme erfassen - meist photometrisch oder elektrochemisch - die Veränderungen, die sich durch die Reaktion des Analyten mit den Reagenzien, die auf oder in dem Teststreifen enthalten sind, ergeben.

Da Teststreifen nicht in hundertprozentig identischen Chargen hergestellt werden können, ist es erforderlich, chargenspezifische Kalibrierungen der Messgeräte vorzunehmen. Dies geschieht heute vorzugsweise automatisch über chargenspezifische Codes, die vom Messgerät eingelesen oder vom Benutzer in das Messgerät eingegeben werden und die zu einer automatischen Anpassung eines Messwerte-Auswertealgorithmus führen.

Neben den fertigungsbedingten, chargenspezifischen Unterschieden unterliegen aber sowohl Teststreifen als auch Messgeräte Schwankungen in ihrer Messgenauigkeit und Zuverlässigkeit, die beispielsweise durch lange oder unsachgemäße Lagerung der Teststreifen verursacht sein können oder bei Messgeräten benutzungsbedingt entstehen können. Deshalb ist es erforder-

lich, in regelmäßigen Abständen eine Funktions- und Qualitätskontrolle des Messsystems durchzuführen, um Fehler rechtzeitig erkennen und gegebenenfalls beheben zu können. Zu diesem Zweck werden von den Herstellern der Messsysteme Kontrollflüssigkeiten angeboten, die jeweils für ein Messsystem spezifisch sind. Die Kontrollflüssigkeiten bestehen meist im wesentlichen aus wässrigen, gepufferten Lösungen des Analyten in bekannter, vorbestimmter Konzentration. Sie können jedoch auch weitere Zusatzstoffe enthalten, die beispielsweise die Viskosität oder die Färbung der eigentlichen Probenflüssigkeit möglichst genau imitieren, mit dem Zweck, möglichst realistische Messbedingungen zu simulieren. Solche Kontrollflüssigkeiten sind beispielsweise aus US 5,187,100 und US 5,605,837 bekannt.

In US 5,187,100 ist eine Kontrollflüssigkeit beschrieben, die für die Blutglukosemessung mit dem One-Touch™-System von Lifescan, Inc., konzipiert wurde. Das One-Touch™-System ist ein optisches, auf einer Zweiwellenlängenmessung bei 635 nm und 700 nm basierendes Messsystem bestehend aus Messgerät und Teststreifen. Die Kontrollflüssigkeit aus US 5,187,100 ahmt im Wesentlichen die Fließeigenschaften von Vollblut nach, wozu sie als zweiphasige Dispersion von verformbaren, nichtwasserlöslichen Polymerpartikeln in Wasser, der ein vorbestimmter Gehalt an Glucose zugesetzt wurde, ausgeführt ist. Neben weiteren Inhaltsstoffen wird für die Kontrollflüssigkeit aus US 5,187,100 auch der Zusatz eines Farbstoffs, Kupferphthalocyanintetrasulfonsäure Tetranatriumsalz, als sogenanntem "offset adjuster" genannt. Es ist in dem Dokument jedoch nicht angesprochen, dass eine geräteseitige Unterscheidung von Probe- und Kontrollflüssigkeit wichtig sein könnte. Vielmehr zielt die beschriebene Kontrollflüssigkeit darauf ab, die Unterschiede von Probe und Kontrollflüssigkeit so gering wie möglich zu machen.

US 5,605,837 beschreibt Kontrollflüssigkeiten, die zum Einsatz mit dem SURESTEP™-System von Lifescan, Inc., gedacht sind. Das SURESTEP™-System ist ebenfalls ein aus Messgerät und Teststreifen bestehendes optisches Zweiwellenlängenmeßsystem für Blutglukosemessungen, das bei 660 nm und 940 nm detektiert. Während bei 660 nm die Zunahme der Farbstoffbildung auf dem Teststreifen bei Vorhandensein von Glukose in der Probenflüssigkeit detektiert wird, dient die Messung bei 940 nm dazu, das Vorhandensein von Blut auf dem Teststreifen in ausreichender Menge zu überprüfen. Um letztere Funktion auch für die Kontrollflüssigkeit zu gewährleisten wird diese mit opaken Partikeln, beispielsweise Kohlenstoff oder Eisenoxid, an gefärbt, damit bei 940 nm eine Absorption beobachtbar ist. Auch in diesem Dokument ist keine Vorgehensweise beschrieben, wie ein Messgerät eine automatische Unterscheidung zwischen Probe und Kontrollflüssigkeit durchführen kann.

EP-A 0 800 086 (Bayer) beschreibt Kontrollflüssigkeiten für elektrochemische Messsysteme, die eine geräteseitige Erkennung der Kontrollflüssigkeit und deren Unterscheidung von einer Probe erlaubt; dabei werden vorzugsweise Messwerte, die aus der Bestimmung einer Kontrollflüssigkeit stammen, nicht in den Messwertspeicher übernommen. EP-A 0 800 086 schlägt einen Algorithmus vor, der den dynamischen Stromverlauf von Proben- und Kontrollflüssigkeitsmessung berücksichtigt. Dieses Verfahren ist jedoch nicht auf andere als elektrochemische Messsysteme (wie z. B. photometrische Systeme) übertragbar. Weiterhin setzt die in EP 8 00 086 beschriebene Unterscheidung voraus, dass ein Verhältnis zwischen einem "read current" und einem "burn current" gebildet wird.

Es besteht daher der Bedarf nach einem Verfahren und entsprechenden Kontrollflüssigkeiten, mit deren Hilfe mit optischen und/oder elektrochemischen Meßsystemen eine automatische Unterscheidung zwischen Proben- und Kontrollflüssigkeit ermöglicht wird.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, die Nachteile des Standes der Technik zu beseitigen.

Dies wird durch den Gegenstand der Erfindung, wie er in den unabhängigen Patentansprüchen charakterisiert ist, erreicht. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den abhängigen Patentansprüchen definiert.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur automatischen Unterscheidung zwischen einer Probenflüssigkeit und einer Kontrollflüssigkeit mit Hilfe eines analytischen Messsystems, welches eine spezielle Eigenschaft der Kontrollflüssigkeit erfasst oder die automatische Unterscheidung anhand zumindest zweier Kriterien erfolgt, welche die vom Messsystem erfasste Eigenschaft der Probenflüssigkeit oder der Kontrollflüssigkeit betreffen.

Die Qualitäts- und/oder Funktionskontrolle eines analytischen Systems, das aus Testelementen (synonym auch als Teststreifen bezeichnet) und Messgerät besteht, soll gewährleisten, dass Messergebnisse, die bei einer Messung mit dem analytischen System erhalten werden, stets richtig, genau und wiederholbar sind. Insbesondere für die medizinische Diagnostik, die dem Arzt Anhaltspunkte für eine gezielte Therapie geben sollte, sind dies unabdingbare Voraussetzungen, um Fehldiagnosen oder -therapien zuverlässig auszuschließen.

Erfindungsgemäß enthält das analytische Messsystem Testelemente und dazugehörige Messgeräte.

Vorzugsweise umfasst das Messsystem photometrisch auszuwertende Testelemente (synonym oft auch als Teststreifen oder Testdevice bezeichnet) und ein Photometer. In dieser bevorzugten Ausführungsform wird vom Messsystem eine optisch detektierbare Eigenschaft der Proben- oder Kontrollflüssigkeit erfasst und ausgewertet, z. B. Absorption, Transmission, Remission, Fluoreszenz oder Phosphoreszenz und dergleichen mehr.

Alternativ ist es erfindungsgemäß bevorzugt, dass das Messsystem elektrochemisch auszuwertende Testelemente (oft ebenfalls als Teststreifen, Testdevice oder Sensor bezeichnet) und ein elektrochemisches Messinstrument umfasst. Elektrochemische Eigenschaften, die mit derartigen Systemen erfasst und ausgewertet werden umfassen Spannungen (z. B. in der Potentiometrie), Ströme (z. B. in der Amperometrie oder Voltammetrie), Ladungen (z. B. in der Coulometrie) und dergleichen mehr.

Testelemente im erfindungsgemäßen Sinn umfassen für einen oder mehrere Analyte spezifische Reagenzien in einem Nachweissystem. Das Nachweissystem führt bei Anwesenheit des Analyten in der Probenflüssigkeit zu einem durch das Messgerät des Messsystems erfassbaren Signal, beispielsweise hervorgerufen durch eine Farbbildung oder einem charakteristischen Strom. Geeignete Testelemente und Nachweissysteme sind dem Fachmann in einer Vielzahl von Ausführungsformen bekannt. Beispielsweise kann das Nachweissystem ein Enzym, einen Elektronenüberträger und einen Indikatorfarbstoff enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren verwendet als Kontrollflüssigkeiten im wesentlichen eine wässrige Lösung des Zielanalyten, beispielsweise Glucose, Cholesterin oder Lactat. Vorzugsweise liegt der Zielanalyt in vorgegebener, bekannter Konzentration in der Lösung vor. Dieser Lösung können übliche Zusatzstoffe wie Puffersubstanzen, Stabilisatoren, anorganische Salze und dergleichen mehr beigelegt sein. Bei der Auswahl der Zusatzstoffe ist lediglich darauf zu achten, dass die gewünschte Nachweisreaktion des Teststreifens nicht, insbesondere nicht negativ, durch sie beeinflusst wird. Für optische Nachweissysteme dürfen die Zusatzstoffe beispielsweise keinen Einfluss auf die Farbentwicklung der Indikatorsubstanz ausüben. Sinngemäßes gilt für elektrochemische Nachweissysteme oder enzymatische Reaktionen, die auf dem Teststreifen ablaufen.

Erste Ausführungsform

Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, dass die automatische Unterscheidung zwischen Proben- und Kontrollflüssigkeit anhand einer speziellen Eigenschaft der Kontrollflüssigkeit erfolgt, die die Probenflüssigkeit nicht oder in anderer Ausprägung aufweist. Dies kann eine optisch oder

elektrochemisch erfassbare Eigenschaft sein, insbesondere Absorption, Remission oder Leitfähigkeit (z.B. unterschiedliche Salzbeladung der Kontrolllösung im Vergleich zur Probenflüssigkeit), oder Fliessverhalten (z. B. kann wässrige Kontrolllösung eine Kapillare schneller füllen als eine Blutprobe).

Vorzugsweise wird diese spezielle Eigenschaft durch einen der Kontrollflüssigkeit zugesetzten Stoff verursacht, der vorzugsweise in der Probenflüssigkeit nicht vorkommt.

Im Falle photometrischer Messsysteme ist es bevorzugt, dass der Kontrollflüssigkeit ein Farbstoff zugesetzt wird. Besonders bevorzugt ist es, dass der zugesetzte Farbstoff ein IR-Farbstoff ist, der keine wesentliche Absorption im Wellenlängenbereich aufweist, in dem das Messsignal zur Analytbestimmung erfasst wird. Als erfindungsgemäß geeignet haben sich insbesondere Farbstoffe herausgestellt, die im nahen Infraroten-Bereich absorbieren (sogenannte IR-Farbstoffe). Beispielsweise haben sich die folgenden Verbindungsklassen als geeignet erwiesen: Metallkomplexe von Chinolinchinonen, Nickeldithiolenfarbstoffe, Nickel-tetraminfarbstoffe, Chinonfarbstoffe, Phthalocyaninfarbstoffe, Naphthocyaninfarbstoffe, spezielle Azofarbstoffe (vgl. hierzu M. Matsuoka, Infrared absorbing dyes, Plenum Press, New York, 1990). Als ganz besonders bevorzugt hat sich IR-Farbstoff ST 1651 (2-[2-[2-chloro-3-[[1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-2H-benz[e]indol-2-yliden]-1-cyclopenten-1-yl]ethenyl]-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-1H-benz[e]indolium, inneres Salz, Natriumsalz), beispielsweise erhältlich von der Fa. SYNTHON Chemie GmbH&Co. KG, Wolfen, Germany, herausgestellt.

Im Falle elektrochemischer Messsysteme ist es bevorzugt, dass der Kontrollflüssigkeit zugesetzte Stoff elektrochemisch aktiv ist. Insbesondere hat es sich als erfindungsgemäß günstig erwiesen, dass der zugesetzte Stoff ein Elektrolyt (z. B. Kochsalz etc.) ist, der die Leitfähigkeit der Kontrolllösung gegenüber Blut, Plasma, Serum oder sonstigen Körperflüssigkeiten deutlich verändert. Die im Vergleich zu isotonischen Körperflüssigkeiten stark erhöhte Leitfähigkeit der Kontrolllösungen dient der Unterscheidung (Kontrollprobe / Messlösung) im Messgerät. Beispielsweise wird aufgrund der dem Gerät vorgegebenen Leitfähigkeits-Grenzwerte eine entsprechende Anzeige im Display ausgelöst oder ein Eintrag in den Messwertespeicher vorgenommen, der die Messung als Messung einer Kontrolllösung identifiziert.

In einer anderen Form, wird der Kontrolllösung ein Stoff zugesetzt, der elektrochemisch inaktiv ist, d. h. der keinen Einfluss auf das Messsignal ausübt und lediglich dazu dient, die Fliess-eigenschaften der Kontrolllösung (beispielsweise bevorzugt in einer Testdevice-Kapillare) zu verzögern. Von der in die Kapillare einlaufenden Messlösung wird mittels Zweipunktmessung (z. B. über die Leitfähigkeit bzw. Impedanz) die Füllzeit ermittelt. Übersteigt die Zeit die Vor-

gaben für physiologische Lösungen (Blut, Plasma, Serum, Liquor etc.) so handelt es sich um eine Kontrolllösung, die vom Messgerät als solche erkannt und ausgewiesen wird. Bevorzugte Zusätze sind Verdickungsmittel (beispielsweise Derivate der Alginsäure; Cellulose-Derivate; Quellmittel).

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung beeinflusst der der Kontrollflüssigkeit zugesetzte Stoff das Nachweissystem des analytischen Messsystems nicht. Die Vermessung der Kontrollflüssigkeit mit dem analytischen Messsystem dient dazu, die Eigenschaften des Messsystems und des Nachweissystems zu kontrollieren. Zu diesem Zweck enthält die Kontrollflüssigkeit in der Regel eine bekannte Menge Analyt. Diese Menge wird mit Hilfe des Nachweissystems bestimmt. Die Anwesenheit zusätzlicher Stoffe in der Kontrollflüssigkeit darf die Reaktionen im Nachweissystem sowie die Vorgänge im Messsystem nicht dahingehend ändern, dass bei gleichen Analytkonzentrationen in der Probenflüssigkeit und in der Kontrollflüssigkeit unterschiedliche Messergebnisse erhalten werden.

Die Substanz oder die Substanzen, die der erfindungsgemäß eingesetzten Kontrollflüssigkeit zugesetzt werden, um eine Identifizierung der Kontrollflüssigkeit zu erlauben, dürfen erfindungsgemäß nicht oder nicht wesentlich in den eigentlichen Messvorgang eingreifen. Für optische Messsysteme bedeutet dies, dass die zugesetzte Substanz ein Absorptionsspektrum aufweist, das bei der Detektionswellenlänge des Messsystems keine Absorption zeigt. Für elektrochemische Messsysteme muss dafür gesorgt sein, dass die zugesetzte Substanz aufgrund ihrer Redoxeigenschaften nicht in den elektrochemischen Messvorgang eingreifen kann. Beispielsweise darf das Redoxpotential der zugesetzten Substanz nicht so liegen, dass diese beim Anlegen der Detektionsspannung an ein amperometrisches Sensorsystem an den Elektroden umgesetzt wird und zu einem Stromfluss führt. Des weiteren gilt auch für die zugesetzten Substanzen das weiter oben für Zusatzstoffe allgemein ausgeführte bezüglich Beeinflussung der Nachweisreaktionen.

Erfindungsgemäß ist ein Verfahren bevorzugt, in dem die Kriterien zur Unterscheidung zwischen Proben- und Kontrollflüssigkeit auf dem unterschiedlichen Benetzungsverhalten von Kontrollflüssigkeit und Probenflüssigkeit beruhen. Besonders bevorzugt ist ein Verfahren in dem als Kriterium für die Unterscheidung zwischen Probenflüssigkeit und Kontrollflüssigkeit die Geschwindigkeit der Benetzung herangezogen wird.

Zweite Ausführungsform

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird weiterhin eine Unterscheidung vorgeschlagen, bei der zwei Kriterien zur Unterscheidung von Proben und Kontrollflüssigkeit herangezogen werden. Ein entsprechendes Verfahren gemäß der zweiten Ausführungsform kann ohne das Vorhandensein einer Eigenschaft der Kontrollflüssigkeit erfolgen, welche die Probenflüssigkeit nicht aufweist. Vielmehr wird die Unterscheidung anhand einer unterschiedlichen Ausprägung einer gemeinsamen Eigenschaft vorgenommen. Weiterhin kann zur Unterscheidung jedoch zusätzlich eine Eigenschaft dienen, die die Probenflüssigkeit nicht oder in anderer Form aufweist. Gemäß der Beschreibung zur ersten Ausführungsform kann diese zusätzliche Eigenschaft durch Zugabe von Substanzen zur Kontrollflüssigkeit erzeugt werden.

Es wurde gefunden, dass sich die vom analytischen Messsystem gemessene Eigenschaft einer Probe zeitlich anders entwickelt als wenn eine Kontrollflüssigkeit vermessen wird. Insbesondere wurde gefunden, dass sich das Messsignal bei der Kontrollflüssigkeit schneller einem Endwert nähert und der Endwert eine höhere Konstanz aufweist als bei einer natürlichen Probe, z. B. einer Blutprobe.

Beispielsweise hat sich im Zusammenhang mit optischen Messsystemen herausgestellt, dass bei Verwendung einer Kontrollflüssigkeit anfänglich eine deutlich höhere Remissionsabnahme als bei Verwendung von Probenflüssigkeiten, insbesondere Blut, zu beobachten ist, welche sehr schnell zu stabilen Remissionswerten führt. Näheres hierzu wird in Beispiel 1 ausgeführt. In Anlehnung an Beispiel 1 ist es erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt, dass in einem photometrisch auszuwertenden Testsystem enthaltend photometrische Testelemente und ein Photometer eine einen IR-Farbstoff enthaltende Kontrolllösung verwendet wird, und als Probenflüssigkeit Blut verwendet wird, und ein Photometer die Absorption oder Remission im IR-Bereich misst.

Alternativ ist es bevorzugt, dass in einem elektrochemisch auszuwertenden Testsystem enthaltend elektrochemisch auszuwertende Testelemente und ein elektrochemisches Messgerät eine einen elektrochemisch aktiven Zusatzstoff enthaltende Kontrolllösung verwendet wird, und als Probenflüssigkeit Blut verwendet wird, und das elektrochemische Messgerät die Kontrolllösung von der Probenflüssigkeit unterscheidet, indem es die jeweiligen Leitfähigkeiten bzw. Viskositäten erfasst. Auch hier wurde gefunden, dass sich das Messsignal einer Kontrollflüssigkeit schneller einem Endwert nähert als bei Probenflüssigkeit und dass der Endwert konstanter ist.

Gemäß diesen Beobachtungen wird ein Verfahren vorgeschlagen, bei dem nach Aufgabe von Probe oder Kontrollflüssigkeit der zeitliche Verlauf der Messwerte aufgenommen wird und dahingehend ausgewertet wird, wie schnell sich der Messwert einem Endwert nähert, sowie ermittelt wird, wie konstant der Endwert ist. Figur 1 zeigt typische Signalverläufe. Für die Kontrollflüssigkeit lässt sich ein Anfangsbereich erkennen, in dem eine sprunghafte, starke Änderung des Signals erfolgt und ein Endbereich mit im wesentlichen gleichbleibenden Messwerten vorliegt, die einen Endwert wiedergeben. Zur Unterscheidung zwischen Proben- und Kontrollflüssigkeit kann der Zeitbereich ermittelt werden, in dem ein bestimmter Signalhub erfolgt und der zugehörige Bereich als Anfangsbereich erkannt werden. Mit einem Abbruchkriterium kann ferner der Endpunkt bzw. ein Endbereich erkannt werden. Mögliche Abbruchkriterien sind beispielsweise eine Signaländerung um weniger als einen vorgegebenen Differenzwert oder mehrere Messwerte, die weniger als ein vorgegebener Wert um einen Mittelwert schwanken. Die zum Anfangsbereich gehörende Zeitspanne oder die Geschwindigkeit einer Signaländerung können als ein erstes Kriterium herangezogen werden. Als zweites Kriterium kann die Schwankung von Messwerten im Endbereich oder die zeitliche Änderung von Messwerten im Endbereich verwendet werden. Die Schwankung kann beispielsweise durch die Summation von Abweichungen von einem Mittelwert oder durch Ermittlung der Standardabweichung bestimmt werden. Besonders ausgeprägt ist ein kurzer Anfangsbereich und eine hohe Konstanz der Messwerte im Endbereich, wenn die Messwerte auf Basis einer speziellen Eigenschaft der Kontrollflüssigkeit, beispielsweise durch einen zugesetzten Stoff, ermittelt werden. Vorzugsweise ist die Konzentration dieses Stoffes während der Messung im wesentlichen konstant. Durch die Abstimmung einer Messung auf die spezielle Eigenschaft kann eine schnelle und sichere Erkennung gewährleistet werden. Dies schlägt sich in einer kurzen Anfangsphase und hoher Konstanz der Messwerte in der Endphase nieder. Eine entsprechende Abstimmung kann beispielsweise durch einen Farbstoff in der Kontrollflüssigkeit und eine Detektionseinheit erzielt werden, die gezielt die Absorption durch den Farbstoff misst.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung gemäß der ersten oder zweiten Ausführungsform ist eine Kontrollflüssigkeit die zur Verwendung in dem erfundungsgemäßen Verfahren geeignet ist. Vorteilhafterweise enthält die Kontrollflüssigkeit hierzu einen elektrochemisch aktiven Stoff und/oder einen Farbstoff, wobei der Stoff und/oder Farbstoff das Nachweissystem des Messsystems nicht beeinflusst. Insbesondere bevorzugt ist, dass die Kontrollflüssigkeit einen IR-Farbstoff enthält, wie er weiter oben beschrieben ist.

Die Erfindung wird durch das nachfolgende Beispiel näher erläutert:

Beispiel 1

Blutproben und Kontrollflüssigkeiten wurden remissionsphotometrisch bei 880 nm unter Verwendung von photometrischen Blutglucose-Teststreifen AccuChek® Compact von Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland, vermessen. Dazu wurden in 0,2 s-Schritten die Remissionen gemessen.

Als Kontrollflüssigkeit wurde kommerziell erhältliche Accu-Chek® Compact Control verwendet, der 3 mg/g Lösung IR-Farbstoff ST 1651 (2-[2-[2-chloro-3-[[1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-2H-benz[e]indol-2-yliden]-1-cyclopenten-1-yl]ethenyl]-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-1H-benz[e]indolium, inneres salz, natrium salz), Fa. SYNTHON Chemie GmbH&Co.KG Wolfen Germany ETC. zugesetzt war.

Der typische Verlauf der Remission (relative Remission R) in Abhängigkeit von der Zeit t (in s) ist in Figur 1 wiedergegeben. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Blutproben (2 und 3) wesentlich langsamer als die Kontrolllösung (1) zu einer Remissionsabnahme führen und dass die Remission innerhalb des gemessenen Zeitfensters keine stabilen Endwerte erreicht.

Für dieses Beispiel haben sich als Kriterien zur Identifizierung der Kontrollflüssigkeit als geeignet erwiesen:

- 1.) Die Messwertdifferenz zwischen benetztem und unbenetztem Testfeld muss 25 % oder mehr (ausgedrückt in relativer Remission, „rel. Rem.“) betragen, und gleichzeitig muss
- 2.) die Messwertdifferenz des voll benetzten Testfeldes zum direkt nachfolgenden Messtakt 7 % rel. Rem. oder weniger betragen.

Nur Kontrollflüssigkeiten erfüllten gleichzeitig diese beiden Kriterien; Blutproben zeigten stets ein anderes Benetzungsverhalten, was sich dadurch zeigte, dass zumindest eines der oben genannten Kriterien nicht erfüllt wurde.

Patentansprüche

1. Verfahren zur automatischen Unterscheidung zwischen einer Probenflüssigkeit und einer Kontrollflüssigkeit mit Hilfe eines analytischen Messsystems, welches zumindest eine Eigenschaft der Probenflüssigkeit oder der Kontrollflüssigkeit erfasst, wobei die automatische Unterscheidung anhand des Vorhandenseins einer speziellen Eigenschaft der Kontrollflüssigkeit oder anhand von zumindest zweier Kriterien erfolgt, welche die vom Messsystem erfasste Eigenschaft der Probenflüssigkeit oder der Kontrollflüssigkeit betreffen.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das analytische Messsystem Testelemente und dazugehörige Messgeräte umfasst.
3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Messsystem photometrisch auszuwertende Testelemente und ein Photometer umfasst.
4. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Messsystem elektrochemisch auszuwertende Testelemente und ein elektrochemisches Messinstrument umfasst.
5. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die automatische Unterscheidung anhand einer Eigenschaft der Kontrollflüssigkeit erfolgt, wobei die Eigenschaft durch einen der Kontrollflüssigkeit zugesetzten Stoff verursacht wird, der in der Probenflüssigkeit nicht vorkommt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der der Kontrollflüssigkeit zugesetzte Stoff ein Farbstoff ist.
7. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der der Kontrollflüssigkeit zugesetzte Stoff elektrochemisch aktiv ist.
8. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Farbstoff ein IR-Farbstoff ist, der keine wesentliche Absorption im Wellenlängenbereich zeigt, in dem das Messsignal zur Analytbestimmung erfasst wird.
9. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der der Kontrollflüssigkeit zugesetzte Stoff das Nachweissystem des analytischen Messsystems nicht beeinflusst.

10. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Kriterien auf dem unterschiedlichen Benetzungsverhalten von Kontrollflüssigkeit und Probenflüssigkeit beruhen.
11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass in einem photometrisch auszuwertenden Testsystem enthaltend photometrische Testelemente und ein Photometer eine einen IR-Farbstoff enthaltende Kontrolllösung verwendet wird, und als Probenflüssigkeit Blut verwendet wird, und das Photometer die Absorption oder Remission im IR-Bereich misst.
12. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass in einem elektrochemisch auszuwertenden Testsystem enthaltend elektrochemisch auszuwertende Testelemente und ein elektrochemisches Messgerät eine einen elektrochemisch aktiven Zusatzstoff enthaltende Kontrolllösung verwendet wird, und als Probenflüssigkeit Blut verwendet wird, und das elektrochemische Messgerät die Kontrolllösung von der Probenflüssigkeit anhand der unterschiedlichen Leitfähigkeiten bzw. Viskositäten unterscheidet.
13. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass als erstes Kriterium für die Unterscheidung zwischen Probenflüssigkeit und Kontrollflüssigkeit die Geschwindigkeit der Benetzung in der Anfangsphase der Benetzung herangezogen wird und als zweite Eigenschaft die Stabilität des Messsignals unmittelbar im Anschluss an die Anfangsphase der Benetzung.
14. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem als erstes Kriterium die Änderung der Messsignale in einem Anfangsbereich und als zweites Kriterium die Änderung der Messsignale in einem Endbereich dienen.
15. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem als erstes Kriterium die zeitliche Dauer eines Anfangsbereiches in dem sich die Messwerte ändern und als zweites Kriterium die Änderung der Messsignale in einem Endbereich dienen, in dem sich die Messwerte im Vergleich zum Anfangsbereich im wesentlichen nicht ändern.
16. Kontrollflüssigkeit geeignet zur Verwendung in einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13.
17. Kontrollflüssigkeit gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontrollflüssigkeit einen elektrochemisch aktiven Stoff und/oder eine Farbstoff enthält, wobei der Stoff und/oder Farbstoff das Nachweissystem des Messsystems nicht beeinflusst.

18. Kontrollflüssigkeit gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Farbstoff ein IR-Farbstoff ist.

